

# РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ НОВОРОЖДЕННЫХ: РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

С. А. Перепелица<sup>2</sup>, А. М. Голубев<sup>1</sup>, В. В. Мороз<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областной родильный дом Калининградской области №1», Калининград

## Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Early Diagnosis, Prevention, and Treatment

S. A. Perepelitsa<sup>2</sup>, A. M. Golubev<sup>1</sup>, V. V. Moroz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Kaliningrad Regional Maternity Home One, Kaliningrad

**Цель исследования** — улучшение результатов лечения недоношенных новорожденных с РДСН путем выявления механизмов развития, разработки методов ранней диагностики, лечения и профилактики заболевания. **Материал и методы.** В работе представлен анализ результатов клинического наблюдения, лабораторно-инструментального, иммунологического, морфологического и рентгенологического обследования 320 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–35 недель. Выделены следующие группы новорожденных: 1-я группа «Сравнения» — 40 недоношенных новорожденных без клинических проявлений РДСН и физиологическим течением раннего неонатального периода; 2-я группа — 190 недоношенных новорожденных с тяжелым течением РДСН, у которых проводилась сравнительная оценка эффективности терапии экзогенными сурфактантами: сурфактанта БЛ и курсурфа; 3 группа — 90 недоношенных новорожденных, умерших от РДСН на разных стадиях развития заболевания. **Результаты.** Неблагоприятный соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей с ранних сроков настоящей беременности создает предпосылки ее прерывания, способствует развитию тяжелой формы острого гестоза и вызывает патологические изменения в плаценте. Для каждого гестационного возраста характерны определенные изменения в плаценте, способствующие нарушению маточно-плацентарно-плодового кровотока и наступлению преждевременных родов. Ведущую роль в танатогенезе РДСН играют повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия, в том числе ante- и интранатально, расстройства микроциркуляции. Одним из важных факторов, способствующих повреждению альвеолярного эпителия и развитию РДСН у недоношенных новорожденных, является интранатальная гипоксия и аспирация околоплодных вод. Экзогенные сурфактанты препятствуют развитию гиалиновых мембран, способствуют нормализации вентилиционно-перфузионных отношений и биомеханических свойств легких. **Заключение.** Проведенное исследование позволило улучшить диагностику и лечение РДСН, что способствовало уменьшению продолжительности ИВЛ со  $130 \pm 7,6$  часов до  $65,4 \pm 11,6$  часов, количества осложнений (частота внутрижелудочковых кровоизлияний уменьшилась с 28,8 до 9%), сокращению пребывания новорожденных в отделении реанимации, снижению ранней неонатальной смертности с 9,3 до 0,9%, улучшению демографических показателей. **Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, цитокины, респираторный дистресс-синдром новорожденных, экзогенные сурфактанты, гиалиновые мембраны.

**Objective:** to improve treatment results in premature infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS), by establishing developmental mechanisms and elaborating methods for its early diagnosis, treatment, and prevention. **Material and methods.** The paper analyzes the results of a clinical observation and laboratory, instrumental, immunological, morphological, and radiological studies of 320 premature neonates at 26–35 weeks gestational age. The following groups of neonates were identified: 1) 40 premature neonatal infants without NRDS and with the physiological course of an early neonatal period (a comparison group); 2) 190 premature neonates with severe NRDS in whom the efficiency of therapy with exogenous surfactants, such as surfactant BL versus curosurf, was evaluated; 3) 90 premature newborn infants who had died from NRDS at its different stages. **Results.** The poor maternal somatic, obstetric, and gynecological histories in the early periods of the current pregnancy create prerequisites for its termination, favor the development of severe acute gestosis, and cause abnormal placental changes. Each gestational age is marked by certain placental changes that promote impaired uterine-placental-fetal blood flow and premature birth. Alveolar and bronchial epithelial damages, including those ante- and intranatally, microcirculatory disorders play a leading role in the tanatogenesis of NRDS. Intranatal hypoxia and amniotic fluid aspiration are one of the important factors contributing to alveolar epithelial damage and NRDS in premature neonates. Exogenous surfactants prevent the development of hyaline membranes and are useful in the normalization of ventilation-perfusion relationships and lung biomechanical properties. **Conclusion.** This study could improve the diagnosis and treatment of NRDS, which assisted in reducing the duration of mechanical ventilation from  $130 \pm 7.6$  to  $65 \pm 11.6$  hours, the

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Перепелица Светлана Александровна (Perepelitsa S. A.)  
E-mail: sveta\_perepelitsa@mail.ru

number of complications (the incidence of intragastric hemorrhages decreased from 28.8 to 9%), the stay length of the neonates in an intensive care unit, and early neonatal mortality rates from 9.3 to 0.9% and in improving demographic indicators. **Key words:** premature neonates, cytokines, neonatal respiratory distress syndrome, exogenous surfactants, hyaline membranes.

Среди проблем перинатологии одно из первых мест занимают преждевременные роды, которые лежат в основе высоких показателей заболеваемости и неонатальной смертности не только в нашей стране, но и за рубежом [1–6]. В последние годы частота преждевременных родов в развитых странах и различных регионах России составляет 5–10%. На долю недоношенных детей приходится до 70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности [4, 7, 8].

Респираторные нарушения развиваются преимущественно у недоношенных детей. В структуре заболеваемости новорожденных респираторные расстройства занимают 2-е место [4, 9]. Респираторный дистресс-синдром новорожденного (РДСН) остается одним из наиболее актуальных заболеваний в раннем неонатальном периоде. Развитию РДСН способствуют морфофункциональные особенности дыхательной системы недоношенного ребенка. В связи с сохраняющейся высокой летальностью от РДСН, в течение нескольких десятилетий изучению данного заболевания уделяется большое внимание [10–20]. Разработаны меры антенатальной профилактики РДСН, однако, частота развития заболевания остается высокой [2, 3, 5, 13, 21–22]. Доля недоношенных, для которых характерно это заболевание, в общей популяции новорожденных составляет 6–12% [2, 12, 20].

Данные об этиологии и патогенезе РДСН противоречивы. Считается, что этиология заболевания — многофакторная, и существует генетический риск возникновения РДСН [2, 3, 12, 16].

Современные технологии лечения способствуют повышению выживаемости недоношенных новорожденных в отделениях реанимации. В настоящее время наиболее эффективным методом терапии заболевания является профилактическое и лечебное введение экзогенных сурфактантов на фоне проведения различных видов респираторной терапии [3, 23–28].

Исследования, посвященные РДСН, освещают применение различных режимов инвазивной и неинвазивной, высокочастотной ИВЛ, методики раннего применения постоянного положительного давления в дыхательных путях, профилактического и лечебного введения эндогенных сурфактантов [2, 13, 15, 16, 19, 24, 27, 28]. В то же время работы, посвященные сравнительному анализу влияния различных экзогенных сурфактантов на газообменную функцию легких и гемодинамику, оценке роли интерлейкинов и сурфактант-ассоциированного протеина D (SP-D) в патогенезе развития и течения РДСН, морфологическому и морфометрическому исследованию легких детей, умерших от РДСН, малочисленны или отсутствуют.

Цель исследования — выявление патогенетических факторов, способствующих преждевременным родам и развитию респираторного дистресс-синдрома новорож-

денных, комплексной коррекции гипоксии, изучению факторов адаптации в раннем неонатальном периоде.

## Материал и методы

В работе представлен анализ результатов клинического наблюдения, лабораторно-инструментального, иммунологического, морфологического и рентгенологического обследования 320 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–35 недель.

Критерий включения в исследование: недоношенные новорожденные с РДСН.

Критерии исключения: недоношенные новорожденные с врожденными пороками развития, врожденной пневмонией, неонатальными аспирационными синдромами, родовой травмой.

Выделены следующие группы новорожденных:

1-я группа «Сравнения» — 40 недоношенных новорожденных без клинических проявлений РДСН и физиологическим течением раннего неонатального периода, из них 7 (17,5%) детей, рожденных от многоплодной беременности.

2-я группа — 190 недоношенных новорожденных с тяжелым течением РДСН, у которых проводилась сравнительная оценка эффективности терапии экзогенными сурфактантами: сурфактанта БЛ и куросурфа. Новорожденные, в зависимости от вида применяемого сурфактанта, разделены на 2 группы:

- Группа «Сурфактант БЛ» — 55 новорожденных, которым в комплексной терапии заболевания применяли «Сурфактант БЛ», из них 17 (30,1%) детей, рожденных от многоплодной беременности: 4 монохориальные биамниотические (МхБа), 3 бихориальные биамниотические (БхБа) двойни и 1-трихориальная триамниотическая тройня.

- Группа «Куросурф» — 135 новорожденных, получивших «Куросурф», из них 42 (31,1%) ребенка, рожденных от многоплодной беременности: 9 МхБа, 11 БхБа двойни и 1-трихориальная триамниотическая тройня.

Сравнительная характеристика новорожденных обеих групп приведена в табл. 1.

Достоверных различий по гестационному возрасту между новорожденными не выявлено ( $p > 0,05$ ). Средняя масса тела при рождении достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) у новорожденных группы «Куросурф» по сравнению с детьми групп «Сурфактант БЛ» и «Сравнения». Пол ребенка играет важную роль в развитии заболевания: РДСН достоверно чаще болеют мальчики ( $p < 0,05$ ). В исследовании 31,1% новорожденных с РДСН были от многоплодной беременности. У детей группы «Сравнения» оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни была выше, а по шкале Сильвермана ниже, по сравнению с детьми других групп, данные различия статистически достоверные ( $p < 0,05$ ). При рождении у 78,2% детей группы «Сурфактант БЛ» и 92,5% новорожденных группы «Куросурф» были выражены симптомы ДН, проявлявшиеся цианозом, одышкой с активным участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, что явилось показанием для интубации трахеи и проведению ИВЛ.

С учетом клинических проявлений ДН при рождении, высокий риск развития РДСН, у 125 (92,5%) новорожденных на 2–5 минутах жизни профилактически вводился экзогенный сурфактант куросурф. У остальных 10 (7,5%) новорожденных группы «Куросурф» клинические признаки заболевания развились через 2–8 часов после рождения, им было проведено лечебное введение препарата. Средняя доза препарата составляла 170 мг/кг.

В группе «Сурфактант БЛ» препарат введен 43 (78,2%) новорожденным через 2–3 часа после рождения; у 5-и (9,1%) детей клинические признаки заболевания появились через 2–8

Таблица 1

## Общая характеристика обследованных новорожденных

Показатель	Значения показателей в группах		
	БЛ (n=55)	Куросурф (n=135)	Сравнения (n=40)
Масса тела при рождении, грамм	2101,2±447	1850±435*	2062,2±439,1
Срок гестации, недель	32,3±2,0	31,9±1,8	33,7±3,0
Пол: мальчики	39 (70,9 %)	86 (63,7%)	21 (52,5%)
девочки	16 (29,1%)	49 (36,3%)	19 (47,5%)
Из двойни			
МхБа	8 (14,5%)	18 (13,3%)	—
БхБа	6 (10,9%)	21 (15,6%)	7 (17,5%)
Из тройни	3 (5,5%)	3 (2,2%)	—
Оценка по шкале Апгар (балл):			
на 1-й мин. жизни	5,0±1,3	5,2±0,8	6,6±0,8*
на 5-й мин.	6,9±0,77	6,4±0,6	7,3±0,6
Оценка по шкале Сильвермана (балл)	6,3±1,9	6,1±1,7	1,5±0,8*
Начало ИВЛ:			
с рождения	43 (78,2%)	125 (92,5%)*	—
через 2—8 часов после рождения	5 (9,1%)	10 (7,5%)	—
через 8 ч и более после рождения	7 (12,7%)	—	—

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$ , достоверные отличия показателей между группами новорожденных. Здесь и в табл. 5: БЛ — сурфактант БЛ.

часов после рождения и у 7-и (12,7%) — более чем через 8 часов после рождения. В связи с этим введение сурфактанта БЛ проведено в поздние сроки, но у всех детей — в первые сутки жизни. Разовая доза препарата составила 70 мг/кг.

Во время введения сурфактантов мы не наблюдали осложнений. Новорожденные обеих групп перенесли введение препаратов удовлетворительно. Заброса препарата в дыхательный контур не отмечалось.

С целью выявления факторов, способствующих наступлению преждевременных родов и развитию РДСН, изучения клинических особенностей течения заболевания, выявления характера морфологических изменений (включая морфометрические исследования) легких, после проведения ИВЛ и заместительной терапии экзогенными сурфактантами нами проанализированы протоколы вскрытий 90 недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности. Все новорожденные разделены на 4 группы в зависимости от вида лечения:

- Группа «Контрольная» — 26 глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, умерших в течение 1-го часа жизни.
- Группа «БГМ» — 25 глубоко недоношенных новорожденных с РДСН которым лечение сурфактантами не проводилось.
- Группа «Куросурф» -20 новорожденных, получивших в комплексной терапии РДСН экзогенный сурфактант куросурф.
- Группа «Сурфактант БЛ» — 19 детей, получивших сурфактант БЛ.

Группа «Контрольная» выделена с целью выявления наиболее ранних морфологических изменений (в том числе альвеолярного эпителия), предшествующих формированию ГМ. Причиной смерти новорожденных детей этой группы являлась постнатальная асфиксия. На основании патологоанатомических исследований диагноз РДСН был подтвержден у 64 (71,1%) новорожденных.

#### Инструментальные, лабораторные и рентгенологические методы исследования:

- Исследование газового состава крови.
- Иммуноферментным методом определяли концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и SP-D у рожениц и недоношенных новорожденных.
- Бактериологическое обследование новорожденных: посева лаважной жидкости из трахеобронхиального дерева.
- Гистологические и морфометрические исследования легких и плаценты. В гистологических срезах легких выполнены следующие морфометрические исследования:

1. Определение процентного отношения площади воздушных альвеол к общей площади поля зрения. Подсчет количества альвеол в поле зрения;
2. Подсчет количества альвеол с гиалиновыми мембранами в поле зрения;
3. Измерение высоты альвеолярного эпителия;
4. Измерение толщины гиалиновых мембран;
5. Измерение толщины межальвеолярных перегородок;
6. Определение площади ядер и расчет количества ядер на 1000 мкм<sup>2</sup>.

Полученные результаты обработаны методами дескриптивной и непараметрической статистики с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

Заболевание характерно для новорожденных с гестационным возрастом от 25 до 35 недель, так как в этот период легкие характеризуются морфофункциональной незрелостью. Выявлены неблагоприятные факторы, влияющие на внутриутробное развитие плода, способствующие преждевременным родам и развитию ДН у недоношенных новорожденных: наличие в анамнезе аборт, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, многоплодная беременность, полученная с помощью ЭКО. Многоплодие является одним из факторов риска по развитию РДСН: 31,1% новорожденных были от многоплодной беременности. Неблагоприятный соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей с ранних сроков настоящей беременности создают предпосылки ее прерывания, способствуют развитию тяжелой формы острого гестоза и вызывают патологические изменения в плаценте.

Для каждого гестационного возраста характерны определенные изменения в плаценте, способствующие нарушению маточно-плацентарно-плодового кровотока и наступлению преждевременных родов. При морфологическом исследовании плаценты в сроке гестации 24—27 недель определялись два варианта ранней формы патологической незрелости. В 86% случаев отмечено истощение



Таблица 2

## Содержание интерлейкинов и сурфактантного апопротеина D в периферической крови рожениц

Показатели	Значение показателей в группах		
	РДСН	Сравнения	p
ИЛ-6 пг/мл	51,7±4,5	72,9±8,5	>0,05
ИЛ-4 пг/мл	4,6±0,9	3,9±0,1	>0,05
ИЛ-1β пг/мл	3,5±0,7	3,4±0,6	>0,05
TNF-α пг/мл	36±8,3	34,4±12,2	>0,05
SP-D пг/мл	39,9±6,2	39,9±6,1	>0,05

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4: РДСН — респираторный дистресс-синдром новорожденного.

Таблица 3

## Содержание цитокинов и сурфактантного апопротеина D в амниотической жидкости

Показатель	Значение показателей в группах		
	РДСН	Сравнения	p
ИЛ-6 пг/мл	1217,4±1096,4*	607,4±340,2*	<0,05
ИЛ-4 пг/мл	3,0±0,6	3,5±0,8	>0,05
ИЛ-1β пг/мл	4,1±2,8*	12,2±4,4*	<0,05
TNF-α пг/мл	69,7±23,4*	43,0±18	<0,05
SP-D пг/мл	2673,4±2326,1	3248,9±1188,3	>0,05

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  статистически достоверное отличие между группами матерей.

компенсаторных реакций в виде малого числа синцитиальных почек, обильного отложения фибриноида, крупных афункциональных зон ворсин, запустевания капилляров. С увеличением гестационного возраста до 28–31 недель патологическая незрелость плаценты в 33,3% случаев представлена вариантом промежуточных дифференцированных ворсин. Наиболее часто встречалась хроническая плацентарная недостаточность 2–3 степени, регистрировались крупные ишемические инфаркты, низкие или истощенные компенсаторные реакции, склероз синцитиальных почек, малое число терминальных специализированных ворсин. У новорожденных с гестационным возрастом 32–34 недели короткая пуповина и низкие компенсаторные реакции в плаценте отмечались в 54,5% случаев, в 18% — отслойка плаценты.

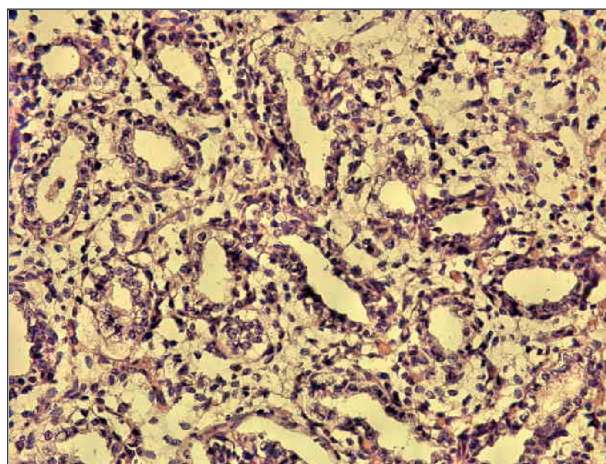
При морфологическом исследовании плацент близнецов в 100% случаев выявлены нарушения созревания ворсин различной степени выраженности, инволютивно-дистрофические изменения. В большинстве случаев компенсаторные реакции в плаценте были слабо выражены, и при малом сроке гестации в 62,1% случаев развивалась острая плацентарная недостаточность. Выявленные изменения в плаценте способствовали нарушению плодового кровотока при слабых компенсаторных реакциях, тяжелому течению РДСН и у 10,9% новорожденных — наступлению летального исхода.

Основные причины наступления преждевременных родов у матерей обеих групп — преждевременное излитие околоплодных вод и спонтанное начало родовой деятельности. В группе «РДСН» показанием к досрочному родоразрешению у 21,8% матерей явился гестоз второй половины беременности, резистентный к проводимой терапии.

Конец первого периода родов характеризовался стабильной продукцией ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4, TNF-α и SP-D в периферической крови рожениц (табл. 2). Активация макрофагов ворсин хориона вызывает повышение в амниотической жидкости содержания ИЛ-6, TNF-α и

SP-D. Поэтому определение в амниотической жидкости содержания исследованных цитокинов и сурфактант-ассоциированного протеина D является чувствительным тестом, который можно использовать в качестве критерия наступления преждевременных родов (табл. 3).

Одним из важных моментов является морфологическое соответствие легких новорожденных гестационному возрасту. При исследовании легких новорожденных с ЭНМТ, умерших в течение 1-го часа жизни, выявлено, что строение легочной ткани соответствует гестационному возрасту и согласуется с данными ряда исследователей [29–30]. У части новорожденных альвеолярный эпителий высокий, с округлыми нормохромными ядрами (рис. 1). В то же время у многих новорожденных детей альвеолы округлой формы с уплощенным альвеолярным эпителием и признаками повреждения, выявляется деформация ядер эпителиальных клеток. Высота альвеолярного эпителия составляет  $10,3 \pm 4,4$  мкм, при этом величина показателя



**Рис. 1.** Легкое ребенка, умершего через 15 мин. после рождения. Срок гестации 24 недели, ЭНМТ при рождении. Альвеолы крупные. Различная форма альвеол: округлые, вытянутые. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400. ЭНМТ — экстремально низкая масса тела.

Таблица 4

## Содержание ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови у недоношенных новорожденных

Показатели	Значения показателей в группах			
	РДСН		Сравнения	
	1	2	3	4
ИЛ-6 в ОПК пг/мл	493,3±92,3*	20,3±8,7	447,5±138,4**	12,2±5,1

Примечание. \* —  $p < 0,05$  достоверность различий в группе РДСН; \*\* —  $p < 0,05$  достоверность различий в группе Сравнения.

значительно варьирует от 1,0 до 16,3 мкм. У новорожденных с гестационным возрастом 23–24 недели высота эпителия составляет  $9,8 \pm 4,7$  мкм, а в сроке гестации 26–27 недель —  $11,6 \pm 3,2$  мкм ( $p < 0,05$ ). Толщина межальвеолярных перегородок составляет  $25,5 \pm 4,0$  мкм. Количество ядер на  $1000 \text{ мкм}^2$  —  $18,1 \pm 3,9$ . Одним из важных факторов, способствующих повреждению альвеолярного эпителия и развитию заболевания у недоношенных новорожденных, является интранатальная гипоксия и аспирация околоплодных вод.

Сочетание таких факторов, как угроза прерывания, тяжелая форма гестоза и оперативные роды, неблагоприятно влияют на состояние недоношенных непосредственно после рождения. Новорожденные находятся в группе высокого риска по развитию острой интранатальной гипоксии и ДН. Выявленные изменения в плаценте способствовали нарушению плодового кровотока, что подтверждено состоянием недоношенных новорожденных группы «РДСН» при рождении. У 88,4% недоношенных новорожденных отмечалось нерегулярное самостоятельное дыхание с периодами апноэ, а также дыхание типа «gasping», что явилось показанием для интубации трахеи, проведения ИВЛ. Остальные 13,9% детей переведены на ИВЛ через 2–8 часов после рождения, когда появились клинические признаки ДН. Им соответствовали лабораторные критерии нарушения дыхательной функции легких: гипоксемия ( $pO_2 = 38 \pm 2,5$  мм рт. ст.), низкое насыщение гемоглобина кислородом ( $57,3 \pm 3,4\%$ ), повышенные альвеолярно-артериальный градиент ( $A-a DO_2$ ) ( $236 \pm 31,5$  мм рт. ст.) и респираторный индекс (RI) ( $4,6 \pm 0,6$ ).

Выявлены особенности ранней постнатальной иммунной адаптации у недоношенных новорожденных с РДСН. Наибольшие изменения характерны для ИЛ-6. Высокая экспрессия ИЛ-6 в ОПК характерна и для недоношенных новорожденных с развившимся РДСН, и для здоровых недоношенных новорожденных (табл. 4). Повышение концентрации ИЛ-6 в ОПК является неспецифической реакцией, возникающей в ответ на патологические изменения в плаценте. У части недоношенных новорожденных внутриутробная продукция ИЛ-6 снижена, но в дальнейшем происходит активация иммунной системы и нарастание содержания ИЛ-6. Выявленные отличия продукции ИЛ-6 в плазме крови новорожденных с РДСН обусловлены отягощенным акушерским анамнезом матерей. У 38,2% новорожденных высокое содержание ИЛ-6 в амниотической жидкости отражало активизацию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета. В свою очередь это приводило к значительному повышению содержания ИЛ-6 в ОПК. В других наблюдениях высокое содержа-

ние ИЛ-6 в тех же биологических средах не вызывало стимуляции его продукции в ОПК. Такая закономерность наблюдалась у новорожденных, рожденных от матерей с гестозами, которые, вероятно, влияют на синтез биологически-активных веществ. При этом в первые часы после рождения возрастает содержание ИЛ-6, достигающее своего пика к 3-м суткам жизни, что совпадает с серединой периода напряженной постнатальной респираторно-гемодинамической и метаболической адаптации. После рождения низкая внутриутробная продукция ИЛ-6 сменяется активацией иммунной системы новорожденного, и нарастание содержания ИЛ-6 продолжается до 3-х суток жизни. Нормализация содержания ИЛ-6 у всех новорожденных происходит к 5-и суткам постнатального возраста и совпадает с окончанием периода постнатальной адаптации (рис. 2).

Синергизм цитокинов проявлялся в повышении содержания TNF- $\alpha$  в амниотической жидкости и желудочном аспирате. Содержание ИЛ-4 в плазме крови новорожденных не имело статистически достоверных изменений на протяжении всего времени исследования. Экспрессия этого интерлейкина была стабильной и обеспечивала необходимый баланс иммунной системы.

При РДСН наличие обратной сильной корреляционной связи между продукцией ИЛ-1 $\beta$ , сильной связи уровня ИЛ-4 в амниотической жидкости, ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости, исследованной сразу после рождения, и оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни, длительностью ИВЛ, свидетельствует о взаимосвязи тяже-

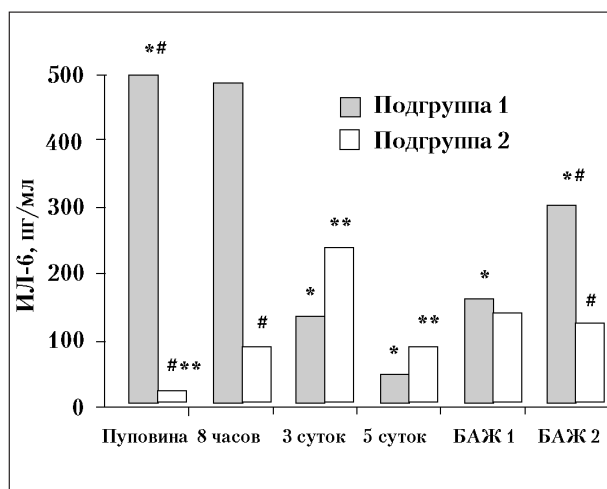


Рис. 2. Содержание ИЛ-6 у недоношенных новорожденных с РДСН.

Примечание. \* —  $p < 0,05$  достоверность различий в подгруппе 1; \*\* —  $p < 0,05$  достоверность различий в подгруппе 2; \*\*\* —  $p < 0,05$  достоверность различий между подгруппами больных. РДСН — респираторный дистресс-синдром новорожденного.

Таблица 5

## Динамика показателей газового состава крови у недоношенных новорожденных с РДСН

Показатель	Группы	Значения показателей на этапах исследования, ч						
		4	8	12	24	48	72	96
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	«К»	78,6 ± 8,8	52,8 ± 6,1	50,8 ± 3,3	53 ± 2,6	54,8 ± 2,6	77,8 ± 6,5	79,1 ± 9,8
	«БЛ»	56,6 ± 5,4	48,8 ± 1,4	58,1 ± 3,2	58, ± 2,4	61,5 ± 2,2	66,5 ± 2,6	61,9 ± 2,1
%SO <sub>2</sub> c, %	«К»	86,4 ± 1,9	79,8 ± 1,5	79,2 ± 1,9	81,6 ± 1,8	84,2 ± 2,1	90,2 ± 1,5	91,3 ± 1,5
	«БЛ»	79,1 ± 1,9	80 ± 1,5	84,5 ± 1,4	83,8 ± 2,3	89,6 ± 1,5	91,7 ± 0,9	91,7 ± 0,7
A-aDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	«К»	205 ± 16,8	229, ± 14,2	261 ± 20,9	267 ± 22,7	285,7 ± 24,7	259,1 ± 21,9	194,8 ± 19,8
	«БЛ»	277,7 ± 14,9*	316, ± 16,5*	303,2 ± 17,5	307,2 ± 20,6	274,2 ± 18,6	231,1 ± 21,6	215,9 ± 21,8
RI, усл. ед.	«К»	4,0 ± 0,5	5,9 ± 0,7	7,1 ± 1	6,6 ± 1	6,3 ± 0,8	5,6 ± 1,1	3,5 ± 0,8
	«БЛ»	6,3 ± 0,5*	6,8 ± 0,4	6,1 ± 0,5	6,4 ± 0,6	4,9 ± 0,5	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,4

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , достоверные отличия показателей между группами новорожденных. «К» — сурфактант куросурфа.

ти анте- и интранатальной гипоксии и интенсивности продукции исследуемых интерлейкинов. Альвеолярные макрофаги являются важнейшими клетками в поддержании иммунного гомеостаза в легких. Продукция цитокинов альвеолярными макрофагами у новорожденных с РДСН отражает интенсивность реакций адаптации в ответ на возникающие повреждения легочных структур.

Несмотря на малый гестационный возраст новорожденных, сурфактантная система легких способна продуцировать SP-D. При проведении корреляционного анализа у новорожденных группы «РДСН» выявлены множественные корреляционные связи продукции SP-D с показателями газообмена, длительностью ИВЛ и другими показателями иммунной системы: сильная прямая связь с достоверным коэффициентом корреляции содержания SP-D в амниотической жидкости и pO<sub>2</sub> крови через 2 часа после рождения ( $r=0,76$ ;  $p=0,02$ ); сильной прямой связи содержания SP-D в остаточной пуповинной крови с респираторным индексом ( $r=0,75$ ;  $p=0,005$ ) и альвеолярно-артериальным градиентом в крови через 2 часа после рождения ( $r=0,72$ ;  $p=0,007$ ); корреляционная прямая связь средней силы между содержанием SP-D в бронхоальвеолярной жидкости, полученной сразу после рождения, и длительностью ИВЛ ( $r=0,64$ ;  $p=0,04$ ); сильная обратная связь с достоверным коэффициентом корреляции содержания SP-D в амниотической жидкости и содержанием ИЛ-4 в амниотической жидкости ( $r=-0,93$ ;  $p=0,02$ ); функциональная прямая связь содержания SP-D в остаточной пуповинной крови и TNF- $\alpha$  в остаточной пуповинной крови ( $r=0,98$ ;  $p=0,02$ ); сильная обратная связь с достоверным коэффициентом корреляции содержания SP-D в сыворотке центральной венозной крови через 8 часов после рождения и процентным содержанием клеток среднего размера в периферической крови в первые сутки жизни ( $r=-0,92$ ;  $p=0,0001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о наличии у недоношенных новорожденных с РДСН достаточно зрелой иммунной системы, внутриутробной продукции SP-D легкими плода, что в первые часы после рождения способствует сохранению газообменной функции легких. Внутриутробная продукция SP-D и полученные корреляционные связи с ИЛ-4, TNF- $\alpha$  также свидетельствует об эффективном иммунном ответе недоношенного новорожденного, препятствует развитию воспалительного процесса в легких, влияет на длительность ИВЛ.

Ведущую роль в танатогенезе РДСН играют повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия, в том числе анте — и интранатально, расстройства микроциркуляции. Одним из важных факторов, способствующих повреждению альвеолярного эпителия и развитию РДСН у недоношенных новорожденных, является интранатальная гипоксия и аспирация околоплодных вод, что документируется содержанием чешуек амниотелия, материнских эритроцитов в просветах альвеол. Развитие гиалиновых мембран (ГМ) происходит у детей с различным гестационным возрастом, начиная от глубоко недоношенных детей и включая относительно «зрелых» новорожденных. Кроме того, у 18% детей имеет место сочетание ГМ с очаговыми и диффузными ателектазами. Морфологические изменения в легких умерших новорожденных зависят от времени перевода на ИВЛ и применения экзогенных сурфактантов. Без применения экзогенных сурфактантов уже через 4–7 часов после рождения в легких отмечается формирование ГМ, повреждение альвеолярного эпителия, расстройства микроциркуляции. ГМ заполняют крупные, альвеолы и альвеолярные ходы.

Применение куросурфа задерживает формирование ГМ у некоторых новорожденных. Сроки их появления различные, при этом у больных выражены расстройства кровообращения в легких, формируются дистелектазы. Гиалиновые мембраны отличаются по срокам формирования, форме и локализации. После применения куросурфа отмечена наибольшая продолжительность жизни. В то же время возможно развитие поздних осложнений: бронхолегочная дисплазия, язвенно-некротический энтероколит, язва желудка.

При использовании сурфактанта БЛ формирующиеся ГМ обнаружены у детей, умерших через 6–11 часов после рождения. Основная их локализация — небольшие альвеолы. При этом у некоторых новорожденных к 17 часам жизни начинается распад ГМ, появление апоптотических телец, к 36 часам постнатального возраста отмечается их активный лизис лейкоцитами.

Характерными морфологическими признаками заболевания для всех новорожденных, включенных в исследование, являются: повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия, гемодинамические нарушения в легких, в том числе гемомикроциркуляции. Нарушениям оксигенирующей функции легких способствуют функ-



ционирующие артериоло-венулярные анастомозы, через которые происходит шунтирование крови в легких.

Лечение РДСН является сложной и многоплановой задачей. Применение экзогенных сурфактантов в комплексной терапии существенно влияет на газовый состав крови и течение заболевания. Изменения  $pO_2$  были вариабельными (табл. 5). Через 4 часа после введения экзогенных сурфактантов у новорожденных, получивших курсурф, средняя величина этого показателя была на 26% выше, чем у больных, получивших сурфактант БЛ. Различия были обусловлены тем, что после введения курсурфа у 17,5% больных зарегистрирована гипероксия, после применения сурфактанта БЛ значительное повышение  $pO_2$  отмечено только в 1,8% случаев. В то же время у 25,4% новорожденных, получивших курсурф, и у 29% детей группы «Сурфактант БЛ» зарегистрирована гипоксемия. Через 8 часов после введения сурфактантов произошло снижение  $pO_2$  у новорожденных обеих групп: после введения сурфактанта БЛ  $pO_2$  снизилось на 15,8%, после инстиляции курсурфа — на 42,5%. В дальнейшем у новорожденных обеих групп произошла постепенная нормализация  $pO_2$ .

Изменения А-а  $DO_2$ ,  $RI$ ,  $\%SO_{2c}$  носили однотипный характер, отражающий патологический процесс в легких. У новорожденных обеих групп максимальное снижение средних величин  $pO_2$ ,  $\%SO_{2c}$  происходит к 8 часам проведения ИВЛ, и в это время происходит увеличение А-а  $DO_2$ ,  $RI$ . Нормализация  $pO_2$  в крови наступает через 12 часов после введения сурфактанта БЛ и через 24 часа после введения курсурфа. Необходимо отметить, что несмотря на введение сурфактантов, у 2,6% новорожденных, получивших курсурф, и 3,6% — сурфактант БЛ развилась гипоксемия, сохранявшаяся до 72 часов лечения. Как показали

проведенные исследования, после введения экзогенных сурфактантов наиболее быстро происходит нормализация  $pO_2$  и  $\%SO_{2c}$ , что является результатом восстановления оксигенирующей функции легких. В то же время А-а  $DO_2$  снижается несколько дольше, что свидетельствует о сохранении изменений в альвеоло-капиллярной мембране.

Экзогенные сурфактанты препятствуют развитию тяжелого патологического процесса в легких, способствуют нормализации вентиляционно-перфузионных отношений и биомеханических свойств легких. Определение тактики заместительной терапии экзогенными сурфактантами должно основываться на ряде факторов: особенностях течения настоящей беременности, функциональном и морфологическом состоянии плаценты и пуповины, гестационном возрасте ребенка, оценке по шкале Апгар, степени выраженности дыхательной недостаточности.

## Заключение

Проведенное исследование позволило улучшить диагностику и лечение РДСН, что способствовало уменьшению продолжительности ИВЛ со  $130 \pm 7,6$  часов до  $65,4 \pm 11,6$  часов, количества осложнений (частота внутрижелудочковых кровоизлияний уменьшилась с 28,8 до 9%), сокращению пребывания новорожденных в отделении реанимации, снижению ранней неонатальной смертности с 9,3 до 0,9%, улучшению демографических показателей. Работа открывает новое направление в исследовании РДСН. В дальнейшем, с появлением новых технологий, следует совершенствовать диагностику преждевременных родов, ранних признаков РДСН, что позволит улучшить результаты лечения.

## Литература

1. Дементьева Г. М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного. Лекция для врачей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ; 2003.
2. Байбарина Е. Н., Антонов А. Г., Летошкина А. А. Клинические рекомендации по уходу за новорожденными с экстремально низкой массой тела при рождении. *Вопросы практ. педиатрии*. 2006; 4 (1): 96–97.
3. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР — Медиа; 2006.
4. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Бутко Т. М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтера; 2008.
5. Callaghan W. M., MacDorman M. F., Rasmussen S. A., Qin C., Lackritz E. M. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2006; 118 (4): 1566–1573.
6. Shapiro-Mendoza C. K., Tomashek K. M., Kotelchuck M., Barfield W., Nannini A., Weiss J., Declercq E. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008; 121 (2): e223–e232.
7. Суханова Л. П. Причины перинатальной смертности в России. Мат. V съезда Рос. ассоциации специалистов перинатальной медицины «Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии». М.; 2005: 194–196.
8. Чумакова О. В., Байбарина Е. Н., Цымякова Л. М., Антонов А. Г., Фролова О. Г., Сорокина З. Х. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2008; 53 (5): 4–9.
9. Геппе Н. А., Волков И. К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России. *Пульмонология*. 2007; 4: 6.
10. Брамли Д. В., Блекман Л. Р. Критические состояния у детей. М.: Медицина; 1980.
11. Сотникова К. А. Современное состояние проблемы синдрома дыхательных расстройств новорожденных. Синдром дыхательных расстройств у новорожденных. М.: Медицина; 1980.
12. Эммануэлидис Г. К., Байлен Б. Г. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных. М.: Медицина; 1994.
13. Гребеников В. А., Миленин О. Б., Рюмина И. И. Результаты клинических испытаний синтетического сурфактанта «Exosurf Neonatal» в России. *Педиатрия*. 1995; 3: 65–68.
14. Голубев А. М., Перепелица С. А., Смердова Е. Ф., Мороз В. В. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (3): 49–55.
15. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. Выбор режима ИВЛ у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (3): 67–70.
16. Avery M. E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J. Dis. Child*. 1959; 97 (5 Part 1): 517–523.
17. Gütlin D., Craig J. M. The nature of hyaline membrane in asphyxia of the newborn. *Pediatrics*. 1956; 17 (1): 64–71.
18. Golubev A. M., Perepelitsa C. A., Moroz V. V. Morphological characteristics of newborns' lungs with hyaline membranes disease in surfactants use. Novinky v anesteziiologii a intenzivnej medicine. Zbornik vychádza pri príležitosti 16. medzinárodného kongresu Slovenskej spoločnosti anestéziológov a intenzívnej medicíny konanom v Piešťanoch 20–22 mája 2009. Piešťany. 26–27.
19. Obladen M. Neugeborenenintensivpflege. Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.
20. Wauer R. R. Respiratory Distress Syndrome. In: Wauer R. R. (ed.). Surfactant therapy: basic principles, diagnosis, therapy. Stuttgart — New York: Thieme; 1998.
21. Greenough A., Dimitriou G., Prendergast M., Milner A. D. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008; 1: CD000456.

22. Soll R. F., Morley C. J. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000510.
23. Розенберг О. А., Сеилюев А. А. Легочные сурфактанты природного происхождения для лечения синдрома дыхательных расстройств новорожденных и взрослых. Мат-лы 2-го Междунар. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». СПб.; 1998: 81–85.
24. Розенберг О. А., Осовских В. В., Гранов Д. А. Сурфактант — терапия дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний легких. СПб.; 2002.
25. Hall R. T. Indications for surfactant therapy — the aAPO<sub>2</sub> coming of age. *Pediatrics.* 1999; 103 (2): E25.
26. Jobe A. H. Mechanisms to explain surfactant response. *Biol. Neonate.* 2006; 89 (4): 298–302.
27. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. Влияние экзогенных сурфактантов на показатели газового состава крови у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (3): 59–64.
28. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. Особенности проведения искусственной вентиляции легких у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (1): 11–16.
29. Перетятко Л. П., Кулида Л. В., Протсенко Е. В. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. Иваново; 2005.
30. Burri P. H. Morphology and respiratory function of the alveolar unit. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1985; 76 (Suppl 1): 2–12.
11. Sotnikova K. A. The state-of-the-art of neonatal respiratory distress syndrome. Neonatal respiratory distress syndrome. Moscow: Meditsina Publishers; 1980. [In Russ.].
12. Emmanouilidis G. K., Baylen B. G. Neonatal cardiopulmonary distress. Moscow: Meditsina Publishers, 1994. [In Russ.].
13. Grebennikov V. A., Milenin O. B., Ryumina I. I. Results of clinical trials of Exosurf Neonatal, a synthetic surfactant, in Russia. *Pediatrics.* 1995; 3: 65–68. [In Russ.].
14. Golubev A. M., Perepelitsa S. A., Smerdova E. F., Moroz V. V. Clinical and morphological features of respiratory disorders in premature neonates. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2008; 4 (3): 49–55. [In Russ.].
15. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V. Choice of ventilation mode for preterm neonatal infants with respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (3): 67–70. [In Russ.].
16. Avery M. E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J. Dis. Child.* 1959; 97 (5 Part 1): 517–523.
17. Gitlin D., Craig J. M. The nature of hyaline membrane in asphyxia of the newborn. *Pediatrics.* 1956; 17 (1): 64–71.
18. Golubev A. M., Perepelitsa S. A., Moroz V. V. Morphological characteristics of newborns' lungs with hyaline membranes disease in surfactants use. Novinky v anesteziologii i intenzivnej medicine. Zbornik vychádza pri príležitosti 16. medzinárodného kongresu Slovenskej spoločnosti anesteziológov a intenzívnej medicíny konanom v Piešťanoch 20–22 mája 2009. Piešťany. 26–27.
19. Obladen M. Neugeborenenintensivpflege. Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.
20. Wauer R. R. Respiratory Distress Syndrome. In: Wauer R. R. (ed.). Surfactant therapy: basic principles, diagnosis, therapy. Stuttgart — New York: Thieme; 1998.
21. Greenough A., Dimitriou G., Prendergast M., Milner A. D. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD000456.
22. Soll R. F., Morley C. J. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000510.
23. Rozenberg O. A., Seiliyev A. A. Natural lung surfactants for the treatment of respiratory distress syndrome in the newborns and adults. Proceedings of the 2nd International Congress on Topical Problems in the Design of New Natural Drugs. Saint Petersburg; 1998. 81–85. [In Russ.].
24. Rozenberg O. A., Osovskikh V. V., Granov D. A. Surfactant therapy for respiratory failure in critical conditions and other diseases of the lung. Saint Petersburg; 2002. [In Russ.].
25. Hall R. T. Indications for surfactant therapy — the aAPO<sub>2</sub> coming of age. *Pediatrics.* 1999; 103 (2): E25. [In Russ.].
26. Jobe A. H. Mechanisms to explain surfactant response. *Biol. Neonate.* 2006; 89 (4): 298–302. [In Russ.].
27. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V. Effect of exogenous surfactants on blood gas composition parameters in neonatal infants with respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2007; 3 (3): 59–64. [In Russ.].
28. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V. The specific features of artificial ventilation in premature neonates with respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (1): 11–16. [In Russ.].
29. Peretyatko L. P., Kulida L. V., Protzenko E. V. Morphology of fetuses and extremely low birth weight neonates. Ivanovo; 2005. [In Russ.].
30. Burri P. H. Morphology and respiratory function of the alveolar unit. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1985; 76 (Suppl 1): 2–12.

Поступила 09.04.12